

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 18 Absatz 2 Patentgesetz

(19) DD (11) 240 818 A3

 4(51) C 07 C 109/02
 C 07 C 121/82
 C 07 C 103/10
 C 07 C 103/20

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

(21) WP C 07 C / 227 511 5

(22) 10.02.81

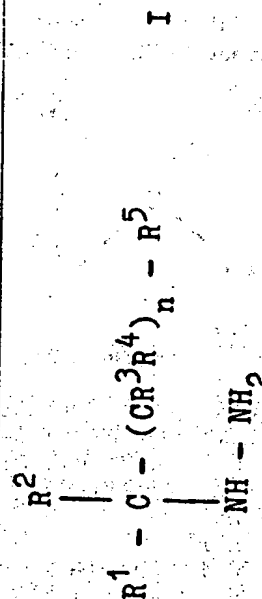
(45) 19.11.86

(71) siehe (72)

(72) Schmitz, Ernst, Prof. Dr. Dipl.-Chem., 1199 Berlin, Volkswohlstraße 115; Andreae, Siegfried, Dr. Dipl.-Chem.; Schramm, Siegfried, Dr. Dipl.-Chem.; Albert, Frank-Michael; Lohmann, Dieter, Dr. Dipl.-Chem., DD

(54) Verfahren zur Herstellung von Hydrazinocarbonsäurederivaten durch N-Aminierung von Aminocarbonsäurederivaten

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Hydrazinocarbonsäurederivaten durch N-Aminierung von Aminocarbonsäurederivaten. Ziel der Erfindung ist es, durch ein neuartiges Verfahren zur N-Aminierung von leicht zugänglichen, N-ungeschützten Aminosäurederivaten in rationeller Arbeitsweise Hydrazinocarbonsäure herzustellen, wobei ein gegebenenfalls vorhandenes Asymmetriezentrum erhalten bleibt. Die Hydrazinocarbonsäurederivate der allgemeinen Formel I, in der R^1 bis R^4 = H, Alkyl, Aryl oder Aralkyl; n = 0,1 bis 6; R^5 = COOR⁶, CN, CONH₂; R^6 = H, Alkyl, Aryl oder Aralkyl bedeuten, werden hergestellt, indem aus durch Umsetzung eines Aminosäurederivates der allgemeinen Formel II und einem Oxaziridin der allgemeinen Formel III in einem Lösungsmittel bei Temperaturen von -20 bis +200°C erhaltenen Reaktionsgemischen die Zielprodukte I mittels wäßriger Mineralsäuren in salzartiger, gelöster Form gewonnen und durch Entfernen des Wassers und überschüssiger Mineralsäure und/oder durch Einstellen eines bestimmten pH-Bereiches in Substanz isoliert werden. Die Erfindung ist in der chemisch-pharmazeutischen Industrie einsetzbar. Formel I

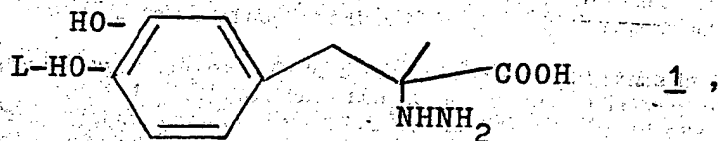


Anwendungsgebiet der Erfindung

Hydrazinocarbonsäuren und deren Derivate sind als Zwischenprodukte, z. B. für die Synthese von Peptidanalogen, bzw. als biologisch aktive Verbindungen von Interesse (W. Knobloch u. a., J. prakt. Chem., **36** [1967] 29) [1]. Zum Beispiel ist L-2-Hydrazino-2-(3,4-dihydroxybenzyl)propionsäure ein wirksamer L-DOPA-Decarboxylaseinhibitor, der nicht die Blut-Hirn-Schranke durchtritt.

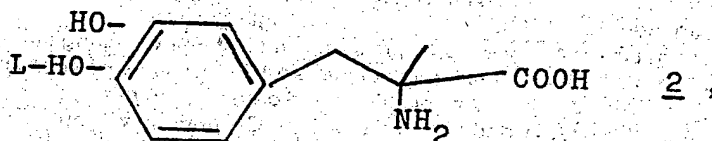
Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Verfahren zur Herstellung von optisch aktiven Hydrazinocarbonsäuren aus technisch zugänglichen Aminosäuren sparen die aufwendige Stufe eine Racemattrennung, wenn optisch aktive Ausgangsstoffe eingesetzt werden, und sind somit synthesesstrategisch den Totalsynthesen (z. B. Streckersynthese mit Hydrazin, Umsetzung von Halogen-carbonsäuren mit Hydrazin) überlegen. Bei den bisher beschriebenen oder in Betracht gezogenen Verfahren wird jedoch dieser Vorteil durch eine aufwendige Arbeitsweise oder ungenügende Selektivität der chemischen Reaktion erheblich gemindert. Als ein typisches Beispiel dafür steht die Synthese von L-2-Hydrazino-2-(3,4-dihydroxybenzyl)propionsäure **1**



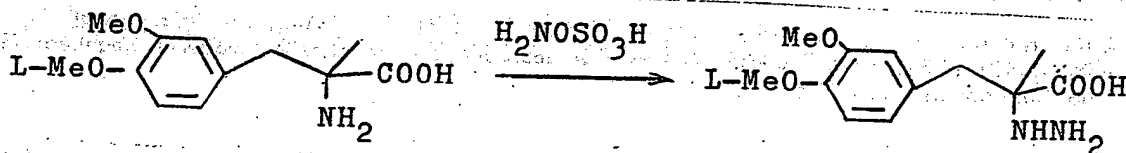
die eingehend untersucht wurde (S. Karady u. a., J. Org. Chem. **36** [1971] 946) [2], (wie [2] 1949) [3], (DD-PS 88091 vom 16. 12. 1970 und Analogpatente) [4].

Der potentielle Ausgangsstoff für eine N-Aminierung, L- α -Methyl-DOPA **2**



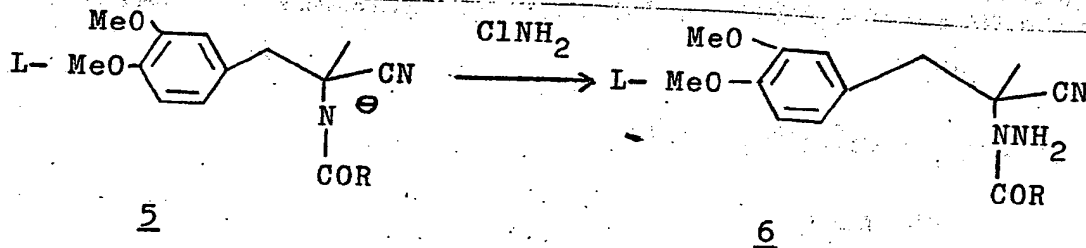
ein weltweit verwendetes Antihypertonikum, wird von mehreren Firmen im Tonnenmaßstab produziert. Ausführliche Angaben enthält die o. g. Literatur zu drei Verfahren, wobei 0-geschützte Vorstufen oder Derivate von **2** eingesetzt werden:

1. Umsetzung der 0,0-Dimethylvorstufe **3** mit Hydroxylamin-O-sulfonsäure



Es wird ein Gemisch aus Ausgangsmaterial und Hydrazinoderivat erhalten, das nur sehr schwer (chromatographisch) trennbar ist. Die Autoren wandten sich von dieser, nach ihren eigenen Angaben „für große Maßstäbe unbrauchbaren Methode“ [3] ab.

2. Umsetzung des Anions **5** einer L- α -Methyl-DOPA-Vorstufe mit Chloramin



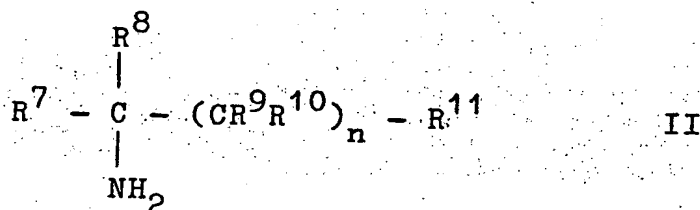
R = Me, Ph

Das Verfahren besitzt folgende Nachteile:

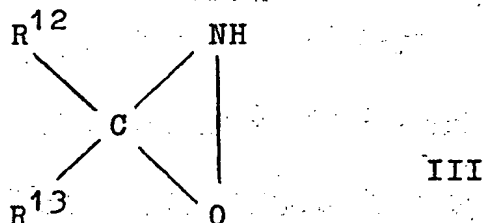
- aufwendige Erzeugung des Anions **5** (Acylschutzgruppe, Verwendung von NaH in DMSO)
- Handhabung von Chloramin
- lange Reaktionszeit (bis 12 Stunden)

— mäßige Ausbeute an Aminierungsprodukt **6**, wobei auch unsere Untersuchungen die in [3] dargelegte Erkenntnis bestätigten, daß die Aminierung nicht vollständig gelingt und daß zum Erhalt eines von Ausgangsmaterial freien Präparates chromatographische Trennverfahren angewendet werden müssen.

indem erfindungsgemäß Aminocarbonsäurederivate der allgemeinen Formel



in der R^7 bis R^{10} bzw. R^{11} die für R^1 bis R^4 bzw. R^5 angegebene Bedeutung haben ($\text{R}^{11} \neq \text{COOH}$), aber je nach Aufarbeitungsvariante in ihren funktionellen Gruppen nicht mit diesen identisch sein müssen, mit einem Oxaziridin der allgemeinen Formel



in der bedeuten:

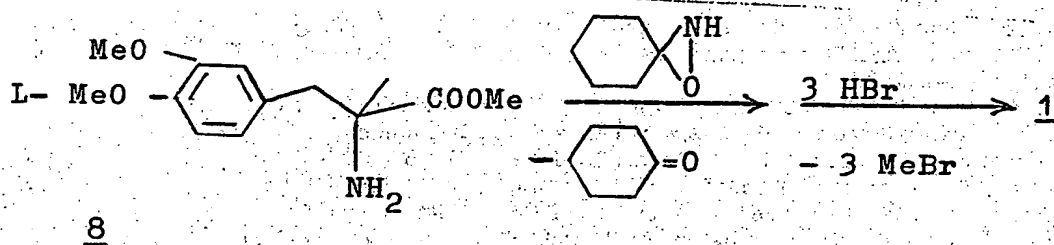
R^{12} und $\text{R}^{13} = \text{H}$, Alkyl (C_1 bis C_{18} , verzweigt oder unverzweigt, gegebenenfalls substituiert oder Glieder eines gemeinsamen Ringes)

in einem Lösungsmittel bei Temperaturen im Bereich von -20 bis $+200^\circ\text{C}$ umgesetzt werden. Die Zeit der Umsetzung beträgt bis zu 12 Stunden, vorzugsweise 1 bis 4 Stunden. Als Lösungsmittel eignen sich vorzugsweise mit Wasser nicht mischbare, z. B. Toluol, Chlorbenzol, Diethylether, Methylenchlorid, in denen die Verbindungen III bereits durch ihren Herstellungsprozeß nach bekannten Methoden [5] in gelöster Form enthalten sind und aus denen sich die Reaktionsprodukte I mit wäßrigen Mineralsäuren, vorzugsweise Halogenwasserstoffsäuren, leicht in salzartiger Form extrahieren lassen.

Infolge der milden Reaktionsbedingungen treten keine störenden Nebenprodukte auf. Die Anteile von III, die nicht in das Reaktionsprodukt I eingehen und vorwiegend die allgemeine Formel $\text{R}^{12}\text{R}^{13}\text{CO}$ (R^{12} und R^{13} wie in Formel III) besitzen, verbleiben in der organischen Phase und können wie das Lösungsmittel destillativ aufgearbeitet und wieder zur Erzeugung von III verwendet werden.

Bei der Aufarbeitung der Ansätze sind mehrere Varianten möglich, wobei je nach den angewendeten Bedingungen, z. B. beim Erwärmen der mineralischen Extrakte im Temperaturbereich von 20 bis 160°C , gegebenenfalls unter Anwendung von Druck im Bereich von $0,001$ bis 20 at und gegebenenfalls unter einem Schutzgas, auch Umwandlungen in funktionellen Gruppen der Substituenten R^7 bis R^{11} von II zu R^1 bis R^5 in I, z. B. durch eine als Nebenreaktion ablaufende Hydrolyse, eintreten können, so daß mit Hilfe des erfindungsgemäßen Verfahrens sehr weitgehende Molekültransformationen mit Hilfe weniger technologischer Schritte realisierbar sind.

Zum Beispiel ist es erstmals möglich, aus der leicht zugänglichen, veresterten L- α -Methyl-DOPA-Vorstufe 8 die bereits weiter oben diskutierte Hydrazinocarbonsäure 1 mit Hilfe weniger, einfachster technologischer Operationen in guter Ausbeute und Qualität herzustellen:



Es sind Gesamtausbeuten $8 \rightarrow 1$ von mehr als 60% erreichbar. Die bei den weiter oben erläuterten Verfahren bestehenden Nachteile treten bei dem erfindungsgemäßen Verfahren nicht auf, wobei bedeutend weniger Hilfsstoffe und Abprodukte vorkommen.

Aminocarbonsäuren mit unterderivatisierter Carboxylgruppe sind nach dem erfindungsgemäßen Verfahren nicht zu Hydrazinocarbonsäuren der allgemeinen Formel I umsetzbar.

Sind im Substituent R^7 der Ausgangsprodukte entsprechend allgemeiner Formel II phenolische Hydroxygruppen enthalten, sollen diese entweder in veresteter oder veretherter Form vorliegen.

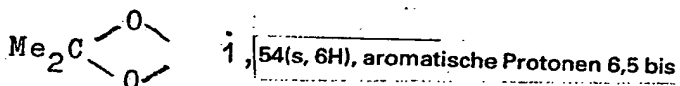
Die folgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der Erfindung. Die ausgeführten Verbindungen waren, wenn keine ausführlichen Daten angegeben sind, in ihren Eigenschaften und Spektren identisch mit Präparaten, die nach anderen Verfahren gewonnen wurden.

Beispiel 14: L-2-Hydrazino-2-(3,4-isopropylidendioxybenzyl)propionsäure

10,6 g (40 mmol) L-2-Amino-2-(3,4-isopropylidendioxybenzyl)propionsäuremethylester ergeben analog Beispiel 2 und nach alkalischer Verseifung und vorsichtiger Neutralisation der wäßrigen Lösung 5,5 g (58 %) des Zielproduktes als weiße, kristalline Substanz.

Schmp. 197 bis 198°C (zers.).

¹H-NMR (DMSO-d₆/HMDS): Me 1,05 (s, 3H), CH₂ 2,77 (s, 2H),



6,8 (m, 3H), mit D₂O austauschbare Protonen 5,5 bis 5,6 (bs, 4H)

MS (70 eV): M = 266, Hauptpeaks: 164/164 und 103 (Fragmente der Benzylspaltung), 85 (4-Methyl-1,2-diazetidion-Fragment).

Beispiel 15: L-2-Hydrazino-2-(3,4-dihydroxybenzyl)propionsäure

10,6 g (40 mmol) L-2-Amino-2-(3,4-isopropylidendioxybenzyl)propionsäuremethylester ergeben analog Beispiel 1 6,7 g (69 %) des Zielproduktes als Monohydrat.

Schmp. 198 bis 200°C (zers.).

Beispiel 16: L-2-Hydrazino-2-(3,4-dimethoxybenzyl)-propionitril (Hydrochlorid)

Analog Beispiel 2 ergeben 8,8 g (40 mM) L-(+)-2-Amino-2-(3,4-dimethoxybenzyl)-propionitril (hergestellt nach einer Methode von M. Hohnjec und M. Japelj, DE-OS 28 12 712 vom 30.3. 1978) durch Extraktion der Reaktionsmischung mit 35 ml 1 N Chlorwasserstoffsäure, vorsichtigem Eindampfen des salzsauren Auszuges unter vermindertem Druck und Umfällung des teilkristallinen Abdampfrückstandes mit Hilfe von Isopropanol/Ethansäureethylester/n-Pentan 6,3 g (58 %) des Zielproduktes in kristalliner Form.

Schmp. 106 bis 109°C (zers.).

¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS, 80 MHz):

Me 1,46 (s, 3H), CH₂ 3,16 (AB, 2H), MeO 3,75 (s, 6H), aromatische Protonen 6,8 bis 7,0 (m, 3H)

(Vorsichtige Verseifung mit 45 bis 47 % Chlorwasserstoffsäure bei -5 bis 0°C während 15 Stunden ergibt 72 % d. Th. L-2-Hydrazino-2-(3,4-dimethoxybenzyl)propionsäureamid-Hydrochlorid.)

Beispiel 17: L-2-Hydrazino-2-(3,4-dimethoxybenzyl)-propionsäureamid (Hydrochlorid)

Analog Beispiel 2 ergeben 9,5 g (40 mM) L-2-Amino-2-(3,4-dimethoxybenzyl)-propionsäureamid 7,5 g (64,7 %) des Zielproduktes in Form des hygroskopischen Hydrochlorids.

Schmp. 104 bis 106°C nach Umfällung mit Hilfe von Isopropanol/Pentan.

[α]_D²⁵ = -95° (c = 0,5, Methanol)

¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS, 80 MHz):

Me 1,32 (s, 3H), CH₂ 2,92 (m, 2H), MeO 3,73 (s, 6H), aromatische Protonen 6,7 bis 6,9 (m, 3H)

(Saure oder alkalische Verseifung ergibt 92 % d. Th. L-2-Hydrazino-2-(3,4-dimethoxybenzyl)propionsäure. Erwärmen mit 47%iger Bromwasserstoffsäure ergibt 78 % d. Th. L-2-Hydrazino-2-(3,4-dihydroxybenzyl)propionsäure.)

Beispiel 18: L-2-Hydrazino-2-(3,4-dimethoxybenzyl)propionsäure

10,3 g (40 mmol) L-2-Amino-2-(3,4-dimethoxybenzyl)propionsäuremethylester werden mit einer toluolischen Lösung von 48 mmol 3-Phenol-oxaziridin (hergestellt analog einer Methode von E. Schmitz u. a., Liebigs Ann. Chem. 702 [1967] 131) 3 Stunden auf 75°C und 1 Stunde auf 110°C erwärmt.

Die abgekühlte Reaktionsmischung wird mit 100 ml 6 N HCl extrahiert. Die vereinigten salzsauren Auszüge werden 4 Stunden auf 95°C erhitzt und anschließend unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft.

Der Rückstand wird mit 90 ml 95%igem Ethanol aufgenommen und aus dieser Lösung durch Einstellen des pH-Wertes mit Diethylamin auf 6,4 das Zielprodukt in Form seines Monohydrates abgeschieden.

Ausbeute: 7,2 g (66 %)

Schmp. 179 bis 180°C (zers.)

[α]_D²⁰ = -10° (C = 1, H₂O)

Beispiel 19: L-2-Hydrazino-2-(3,4-dimethoxybenzyl)-propionsäuremethylester (Hydrochlorid)

10,3 g (40 mmol) L-2-(3,4-dimethoxybenzyl)alaninmethylester werden mit einer toluolischen Lösung von 60 mmol 3-Methyl-3-ethyloxaziridin (hergestellt analog einer Methode von E. Schmitz u. a., Chem. Ber. 97 [1964], 2521) während 6 Stunden am Rückfluß erhitzt.

Anschließend extrahiert man die auf Raumtemperatur abgekühlte Reaktionsmischung mit 25 ml 2 N HCl und dampft die vereinigten salzsauren Extrakte sofort unter vermindertem Druck ein.

Der so gewonnene Rückstand wird mit 10 ml absolutem Ethanol digeriert und mit Hilfe von Methanol u. Diethylester umgefällt. Man erhält 8,3 g (68 %) des Zielproduktes.

Schmp. 203 bis 205°C.

[α]_D²⁰ = -7° (C = 1, MeOH)

Nach der im Beispiel beschriebenen Arbeitsweise erhält man unter Verwendung äquivalenter Mengen der nachstehend aufgeführten Verbindungen III an Stelle des 3-Methyl-3-ethyloxaziridin das gleiche Zielprodukt in folgenden Ausbeuten:

3,3-Dimethyl-oxaziridin:	57 %
3-Methyl-3-propyl-oxaziridin:	48 %
3-Methyl-3-pentyl-oxaziridin:	52 %

Die angewandten Oxaziridine wurden analog der in o. g. Literatur beschriebenen Methode unter Austausch des Lösungsmittels Diethylether gegen Toluol aus Aceton (18 %), Pentanon-(2) (12 %) bzw. Heptanon-(2) (20 %) dargestellt.